



⑯ BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENT- UND  
MARKENAMT

⑰ Offenlegungsschrift  
⑯ DE 100 00 577 A 1

⑮ Int. Cl.<sup>7</sup>:  
A 61 K 31/225

DE 100 00 577 A 1

⑯ Aktenzeichen: 100 00 577.2  
⑯ Anmeldetag: 10. 1. 2000  
⑯ Offenlegungstag: 26. 7. 2001

⑯ Anmelder:  
Fumapharm AG, Muri, CH  
  
⑯ Vertreter:  
Schwabe, Sandmair, Marx, 81677 München

⑯ Erfinder:  
Joshi, Rajendra Kumar, Dr., Zürich, CH; Streb, Hans-Peter, Dr., Muri, CH  
  
⑯ Entgegenhaltungen:  
WO 99 21 565 A1  
Chem. Abstr. 120:163983;

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

- ⑯ Verwendung von Fumarsäurederivaten zur Behandlung mitochondrialer Krankheiten  
⑯ Die Erfindung betrifft die Verwendung einzelner Fumarsäurederivate oder deren Mischungen zur Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung zur Behandlung mitochondrialer Erkrankungen, insbesondere zur Behandlung des Parkinson-Syndroms, der Alzheimer-Krankheit, der Chorea-Huntington-Krankheit, der Retinopathia pigmentosa und der mitochondrialen Enzephalomyopathie. Vorrangig handelt es sich bei dem oder den Fumarsäurederivaten um solche, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Fumarsäuredialkylestern und Fumarsäuremonoalkylestern in Form der freien Säure oder eines Salzes davon.

DE 100 00 577 A 1

## Beschreibung

Die Erfindung betrifft die Verwendung einzelner Fumarsäurederivate oder deren Mischungen zur Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung zur Behandlung mitochondrialer Erkrankungen, insbesondere zur Behandlung des Parkinson-Syndroms, der Alzheimer-Krankheit, der Chorea-Huntington-Krankheit, der Retinopathia pigmentosa und der mitochondrialen Enzephalomyopathie.

Die Mitochondrien verfügen über ein selbständiges genetisches System aus DNA (mtDNA) und RNA und können daher gewisse Proteine selbst synthetisieren. Sowohl Gene des Zellkerns als auch das mitochondriale Genom codieren für die Komponenten der oxidativen Phosphorylierung sowie des Citratzyklus'. Ein genetischer Defekt der mtDNA kann somit die oxidative Phosphorylierung bzw. den Citratzyklus beeinträchtigen und zu Fehlfunktionen führen. Derartige Defekte bzw. Fehlfunktionen sind mit den sog. mitochondrialen Erkrankungen in Verbindung gebracht worden.

Genetische Defekte der mtDNA können durch Punktmutationen entstehen, bei denen eine Base durch eine andere ersetzt wird. Diese Punktmutationen werden beispielsweise mit neurogenetischer Muskelschwäche, Ataxie und der Retinopathia pigmentosa in Verbindung gebracht.

Genetische Defekte der mtDNA können auch durch Insertions- oder Deletionsmutationen verursacht werden, bei denen ein oder mehrere Nucleotidpaare in die DNA eingeschoben oder aus ihr getilgt werden. Dieser Mutationsmechanismus wird im Zusammenhang mit dem Kearns-Sayre-Syndrom und dem Pearson-Syndrom diskutiert.

Die Mutation von mtDNA spielt auch bei neurodegenerativen Krankheiten wie dem Parkinson-Syndrom, der Alzheimer-Krankheit oder der Chorea-Huntington-Krankheit eine Rolle (Encyclopedia of Molecular Biology and Molecular Medicine, Vol. 4, Ed. R. A. Meyers). Allerdings konnten diesen Krankheiten die ursächlichen Mutationen bisher nicht zweifelsfrei zugeordnet werden. Diskutiert wird bspw. auch eine Akkumulation von Mutationen als Basis der Pathogenese.

Das Parkinson-Syndrom weist eine Vielzahl von Symptomen auf, die sich in drei Gruppen unterteilen lassen. Motorische Störungen äußern sich durch die Plus-Symptome Rigor (Tonusvermehrung der quergestreiften Muskulatur) und mittel- bis grobschlägigen Tremor (rasch aufeinanderfolgende Zuckungen) sowie das Minus-Symptom Hypo- bzw. Akinese (Verarmung der Gesamtmotorik, Verlust der Stellreflexe). Des Weiteren beobachtet man vegetative Symptome (vermehrter Speichel- und Tränenfluß, Salbengesicht) und psychische Störungen (erschwerte Entschlussfähigkeit, depressive Verstimmung u. a.).

Das Leiden beruht auf einem Untergang von Nervenzellen in den motorischen Kerngebieten des Hirnstamms. In Deutschland sind ca. 200.000 Patienten davon betroffen. Auf molekularer Ebene wird das Parkinson-Syndrom u. a. mit Mutationen des mitochondrialen Genoms in Verbindung gebracht. Bei Parkinson-Patienten konnten mtDNA-Deletionen nachgewiesen werden. Weiterhin kommt es beim Parkinson-Syndrom zu einer Verarmung bestimmter Hirngebiete an Dopamin. Die beobachteten Symptome sind Ausdruck des gestörten Gleichgewichts zwischen den neurohumoralen Transmittersubstanzen Acetylcholin und Dopamin.

Ansatzpunkte einer medikamentösen Therapie sind derzeit die Hemmung der cholinergen Neurotransmission mit zentral wirksamen Anticholinergika, die Erhöhung der Dopamin-Konzentration durch Gabe der Dopamin-Vorstufe Levodopa oder auch die Stimulation zentraler Dopamin-Rezeptoren mit direkten dopaminergen Agonisten.

Konkrete Therapien umfassen daher die Gabe von Anti-

cholinergika oder von Levodopa. Um bei Parkinsonkranken sowohl die Plus-Symptome als auch das Minus-Symptom günstig zu beeinflussen, ist meist eine Kombinationstherapie erforderlich, die zudem durch nichtmedikamentöse Therapiemaßnahmen ergänzt wird.

Andererseits ist bei Parkinsonkranken, die bereits unter deutlichen psycho-organischen Störungen oder exogen-psychotischen Symptomen leiden die Therapie mit Anticholinergika kontraindiziert, da mit einer Verstärkung der Symptomatik gerechnet werden muß.

Bei der Therapie mit Levodopa treten als den therapeutischen Einsatz beschränkende Nebenwirkungen motorische Symptome (Hyperkinesen, Dyskinesen), vegetative Störungen (u. a. Magen-Darm-Beschwerden) und kardiovaskuläre Störungen (z. B. orthostatische Beschwerden) auf.

Die Alzheimer-Krankheit ist eine irreversibel fortschreitende präsenile oder senile Demenz, die durch Zerstörung von Gehirnarealen gekennzeichnet ist. Neben den Einflüssen von mitochondrialen Gendefekten zeigen neuere Untersuchungen,

dass ein vermehrtes Vorkommen des Apolipoproteins E4 (apo E4) mit dem Auftreten der Alzheimer-Krankheit in Zusammenhang steht. Bei der erblichen Form dieser Krankheit ist das entsprechende Gen für das apo E4 häufig defekt. Anders als beim Parkinson-Syndrom stehen für die Alzheimer-Krankheit bisher mit Ausnahme der Indometacin-Behandlung keine Therapien zur Verfügung. Indometacin verursacht jedoch ebenfalls erhebliche Nebenwirkungen.

Die Retinopathia pigmentosa ist ein meist erblicher, selten erworberner degenerativer Prozess, der mit einer Engstellung der Netzhautgefäße, Optikusatrophie, dem Untergang der nervalen Elemente der Netzhaut und einer Ablagerung von Pigmenten verbunden ist. Als Symptome treten Nyctalopie, erhebliche Gesichtsfeldeinengung und Erblindung auf.

Bei der mitochondrialen Enzephalomyopathie handelt es sich um eine Erkrankung, bei der Störungen der mitochondrialen Atmungskette vorliegen. Typische Symptome sind Myopathie (sog. ragged red fibres myopathy), Minderwuchs, Demenz, epileptische Anfälle, Ataxie, neurologische Herdstörungen und MELAS (mitochondriale Enzephalomyopathie, Lactat-Acidose und Schlaganfälle).

Chorea-Huntington ist eine autosomal-dominant erbliche Erkrankung mit einem Defekt auf dem kurzen Arm des Chromosoms 4, die sich meist zwischen dem 30. und 50. Lebensjahr manifestiert und mit progressiver Demenz verbunden ist. Als Ursache ist eine Schädigung oder Atrophie des Nucleus caudatus und eventuell des Nucleus lenticiformis zu nennen. Eine Störung des Neurotransmitterstoffwechsels sowie der Einfluss von mtDNA-Defekten werden diskutiert.

Eine Aufgabe der Erfindung besteht demnach darin, eine pharmazeutische Zubereitung zur Behandlung mitochondrialer Krankheiten, insbesondere der vorstehend genannten Krankheiten bereitzustellen und so eine teilweise, bisher nicht mögliche medikamentöse Behandlung dieser Krankheiten zu ermöglichen. Eine weitere Aufgabe der Erfindung besteht darin, eine pharmazeutische Zubereitung zur Behandlung der genannten Krankheiten bereitzustellen, die die medikamentösen Nebenwirkungen bisheriger Therapien reduziert und keine Kombinationstherapie erfordert.

Die Lösung der erfundungsgemäßen Aufgabe liegt in der Verwendung einzelner oder einer Mischung von Fumarsäurederivate(n) zur Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung zur Behandlung mitochondrialer Krankheiten, insbesondere zur Behandlung der Alzheimer-Krankheit, des Parkinson-Syndroms, der Chorea-Huntington-Krankheit, der Retinopathia pigmentosa oder der mitochondrialen Enzephalomyopathie. Die erfundungsgemäßen Gegenstände

sind in den Ansprüchen im Einzelnen gekennzeichnet.

Bekannt ist, dass pharmazeutische Zubereitungen, die nach Verabreichung bei ihrem biologischen Abbau in den Zitronensäurezyklus einmünden oder diesem angehören, zumeist in hoher Dosierung immer mehr an therapeutischem Wert gewinnen, da man mit ihrer Hilfe kryptogenetisch bedingte Krankheiten zu lindern oder zu heilen vermag.

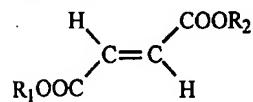
So hemmt Fumarsäure das Wachstum des Ehrlich-Ascites-Tumors bei Mäusen, vermindert die toxischen Effekte von Mitomycin C und Aflatoxin und besitzt eine antipsoriatische sowie antimikrobielle Wirkung. Allgemein ist die Behandlung von Psoriasis mit verschiedenen Fumarsäuredervaten bereits in einer Anzahl von Patenten beschrieben worden, siehe z. B. EP 188 749, DE 25 30 372, DE 26 21 214 oder EP 312 697.

Eine weitere Verwendung bestimmter Fumarsäuredervate, nämlich der Alkylhydrogenfumarate, offenbaren die DE 197 21 099.6 sowie die DE 198 53 487.6 gemäß denen diese bestimmten Fumarsäuredervate zur Behandlung von Autoimmunerkrankungen wie insbesondere der Polyarthritis, der Multiplen Sklerose und von Graft-versus-Host-Reaktionen beschrieben werden. Weiterhin lehren die DE 198 53 487.6 sowie die DE 198 39 566.3 die Verwendung von Alkylhydrogenfumaraten und Dialkylfumaraten in der Transplantationsmedizin.

Es wurde nun überraschend gefunden, dass einzelne Fumarsäuredervate oder deren Mischungen vorteilhaft zur Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung zur Behandlung mitochondrialer Erkrankungen, insbesondere zur Behandlung des Parkinson-Syndroms, der Alzheimer-Krankheit, der Chorea-Huntington-Krankheit, der Retinopathia pigmentosa oder der mitochondrialen Enzephalomyopathie verwendet werden können.

Vorzugsweise verwendet man erfindungsgemäß zur Herstellung der pharmazeutischen Zubereitung einen oder mehrere Fumarsäuredialkylester und/oder Fumarsäuremonoalkylester in Form der freien Säure oder in Salzform.

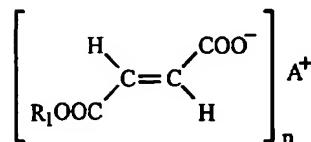
Die Fumarsäuredialkylester entsprechen vorzugsweise der Formel



in der  $\text{R}_1$  und  $\text{R}_2$ , die jeweils gleich oder verschieden sein können, unabhängig voneinander einen linearen, verzweigten, gesättigten oder ungesättigten  $\text{C}_{1-24}$ -Alkylrest oder einen  $\text{C}_{5-50}$ -Arylrest bedeuten und diese Reste gegebenenfalls mit Halogenen (F, Cl, Br, I), Hydroxy,  $\text{C}_{1-4}$ -Alkoxy, Nitro oder Cyano substituiert sind.

Bevorzugt handelt es sich bei den Resten  $\text{R}_1$  und  $\text{R}_2$  um Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sec-Butyl, t-Butyl, Pentyl, Cyclopentyl, 2-Ethylhexyl, Hexyl, Cyclohexyl, Heptyl, Cycloheptyl, Octyl, Vinyl, Allyl, 2-Hydroxyethyl, 2- und/oder 3-Hydroxypropyl, 2-Methoxyethyl, Methoxymethyl oder 2- oder 3-Methoxypropyl.

Die Fumarsäuremonoalkylester entsprechen bevorzugt der Formel



in der  $\text{R}_1$  einen wie oben definierten Rest bedeutet; A Wasserstoff oder ein Alkali- oder Erdalkalimetallkation oder ein physiologisch verträgliches Übergangsmetallkation, vor-

zugsweise ausgewählt unter  $\text{Li}^+$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{2+}$ ,  $\text{Mn}^{2+}$ , ist und  $n$  gleich 1 oder 2 ist und der Valenz von A entspricht.

Bevorzugt werden die Fumarsäurederivate gemäß der Erfahrung in einer solchen Menge eingesetzt, dass die pharmazeutische Zubereitung pro Dosisseinheit eine Menge von einem oder mehreren Fumarsäurederivat(en) enthält, die einer Menge von 1-500 mg, vorzugsweise 10-300 mg und am meisten bevorzugt 10-200 mg Fumarsäure entspricht bzw. äquivalent ist.

Bevorzugt sind Anwendungen, bei denen die pharmazeutische Zubereitung oral, parenteral, rektal, transdermal oder ophthalm (in Form von Augentropfen) verabreicht wird, wobei die orale Verabreichung bevorzugt ist. Die Zubereitung liegt dann in für die jeweilige Verabreichung geeigneter Form vor.

Erfolgt eine orale Verabreichung, so liegt eine pharmazeutische Zubereitung gemäß der Erfahrung bevorzugt in Form von Unit-Dose-Tabletten, gegebenenfalls verkapselten oder in Säckets abgefüllten Mikrotabletten (Mikropellets) bzw. Granulat, Kapseln oder Trinklösungen vor. Wenn es sich um feste Dosisformen bzw. Verabreichungsformen handelt, werden diese in einer bevorzugten Ausführungsform mit einem magensaftresistenten Überzug versehen.

Der Überzug kann auch auf den verkapselten bzw. abgefüllten Dosisformen vorgesehen sein.

Bevorzugt verwendet werden gemäß der Erfahrung ein oder mehrere Fumarsäurederivat(e), die aus der Gruppe, umfassend Fumarsäuredimethylester, Fumarsäurediethylester, Fumarsäuremethylethylester, Methylhydrogenfumarat, Ethylhydrogenfumarat, Magnesiummethylfumarat, Magnesiummethylfumarat, Zinkmethylfumarat, Zinkethylfumarat, Eisenmethylfumarat, Eisenethylfumarat, Calciummethylfumarat und/oder Calciummethylfumarat ausgewählt sind.

Die erfindungsgemäße pharmazeutische Zubereitung kann bevorzugt 10-500 mg Dialkylfumarat, insbesondere Dimethylfumarat und/oder Diethylfumarat, 10-500 mg Calciummethylfumarat, insbesondere Calciummethylfumarat und/oder Calciummethylfumarat, 0-250 mg Zinkalkylfumarat, insbesondere Zinkmethylfumarat und/oder Zinkethylfumarat, 0-250 mg Alkylhydrogenfumarat, insbesondere Methylhydrogenfumarat und/oder Ethylhydrogenfumarat und 0-250 mg Magnesiumalkylfumarat, insbesondere Magnesiummethylfumarat und/oder Magnesiummethylfumarat enthalten, wobei die Summe der genannten Mengen einem Äquivalent von 500 mg, vorzugsweise 300 mg und am meisten bevorzugt 200 mg Fumarsäure entspricht.

Bevorzugte Zubereitungen gemäß der Erfahrung enthalten ausschließlich Methylhydrogenfumarat oder Dimethylfumarat in einer Menge von 10 bis 300 mg.

Die in den erfindungsgemäßen Zubereitungen enthaltenen Fumarsäurederivate werden beispielsweise gemäß dem in der EP 0 312 679 beschriebenen Verfahren hergestellt.

Im Folgenden werden zur Erläuterung der erfindungsgemäßen Verwendung verschiedene Beispiele für die Herstellung bevorzugter Arzneimittel gegeben:

#### Beispiel 1

60 Herstellung von Filmtabletten mit magensaftresistentem Überzug enthaltend 100,0 mg Monomethylfumarat-Ca-Salz, entsprechend 78 mg Fumarsäure.

10.000 kg Monomethylfumarat-Ca-Salz werden zerkleinert, intensiv gemischt und unter entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen (Atemmaske, Handschuhe, Schutzausrüstung etc.) mittels eines Siebes 800 homogenisiert. Anschließend wird ein Hilfsstoffgemisch folgender Zusammensetzung hergestellt: 21.000 kg Stärkederivat (STA-RX 1500<sup>®</sup>), 2.000 kg

mikrokristalline Cellulose (Avicel PH 101<sup>®</sup>), 0,600 kg Polyvinylpyrrolidon (PVP, Kollidon<sup>®</sup>25), 4.000 kg Primogel<sup>®</sup>, 0,300 kg kolloidale Kieselsäure (Aerosil<sup>®</sup>).

Das gesamte Pulvergemisch wird mit dem Wirkstoff versetzt, gemischt, mittels eines Siebes 200 homogenisiert und mit einer 2%-igen wässrigen Lösung von Polyvinylpyrrolidon (PVP, Kollidon<sup>®</sup>25) auf übliche Weise zu einem Bindemittelgranulat verarbeitet und in trockenem Zustand mit der äußeren Phase gemischt. Diese besteht aus 2,000 kg eines sogenannten FST-Komplexes, enthaltend 80% Talk, 10% Kieselsäure und 10% Magnesiumstearat.

Es wird anschließend auf übliche Weise zu gewölbten Tabletten von 400 mg Gewicht und 10,0 mm Durchmesser gepräst. Anstelle dieser klassischen Tablettiermethoden können auch andere Methoden zur Herstellung von Tabletten angewendet werden, wie Direkttablettierung sowie feste Dispersionen nach der Schmelzmethode und der Sprühtrocknungsmethode.

#### Magensaftresistenz

Es wird eine Lösung von 2,250 kg Hydroxypropylmethylcellulosephthalat (HPMCP, Pharmacoat HP<sup>®</sup>50) in einem Lösungsmittelgemisch von 2,50 l demineralisiertem Wasser, 13,00 l Aceton Ph. Helv. VII und 13,00 l Ethanol (94 Gewichtsprozent) gelöst und die Lösung mit 0,240 kg Rizinusöl (Ph. Eur. II) versetzt. Die Lösung wird im Dragierkessel auf traditionelle Weise in Portionen auf die Tablettenkerne aufgeleert oder aufgesprüht bzw. in einem Wirbelschichtapparat entsprechender Konstruktion aufgetragen.

Nach entsprechender Trocknung wird anschließend der Filmüberzug angebracht. Dieser setzt sich zusammen aus einer Lösung von Eudragit E<sup>®</sup> 12,5% 4,800 kg, Talcum Ph. Eur. II 0,340 kg, Titan (VI)-oxid Cronus RN 56<sup>®</sup> 0,520 kg, Farblack ZLT-2 blau (Siegle) 0,210 kg und Polyethylenglycol 6000 Ph. Helv. VII 0,120 kg in einem Lösungsmittelgemisch von 8,200 kg 2-Propanol Ph. Helv. VII, 0,060 kg Glycerintriacetat (Triacetin<sup>®</sup>) und 0,200 kg Aqua demineralisata. Nach homogener Verteilung im Dragierkessel oder Wirbelschichtbett wird getrocknet und auf übliche Weise poliert.

#### Beispiel 2

Herstellung von magensaftresistenten Kapseln, enthaltend 86,5 mg Monoethylfumarat-Ca-Salz und 110,0 mg Dimethylfumarat, entsprechend insgesamt 150 mg Fumarsäure

8,650 kg Monoethylfumarat-Ca-Salz und 11,000 kg Dimethylfumarat werden mit einem Gemisch bestehend aus 15,000 kg Stärke, 6,000 kg Lactose Ph. Helv. VII, 2,000 kg mikrokristalliner Cellulose (Avicel<sup>®</sup>), 1,000 kg Polyvinylpyrrolidon (Kollidon<sup>®</sup>25) und 4,000 kg Primogel<sup>®</sup> intensiv gemischt und unter entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen (Atemmaske, Handschuhe, Schutanzug etc.) mittels eines Siebes 800 homogenisiert.

Das gesamte Pulvergemisch wird mit einer 2%-igen wässrigen Lösung von Polyvinylpyrrolidon (Kollidon<sup>®</sup>25) auf übliche Weise zu einem Bindemittelgranulat verarbeitet und in getrocknetem Zustand mit der äußeren Phase gemischt. Diese besteht aus 0,350 kg kolloidaler Kieselsäure (Aerosil<sup>®</sup>), 0,500 kg Magnesiumstearat und 1,500 kg Talkum Ph. Helv. VII. Das homogene Gemisch wird anschließend in entsprechende Kapseln in Portionen von 500,0 mg abgefüllt, welche abschließend auf übliche Weise mit einem magensaftresistenten Überzug, bestehend aus Hydroxypropylethylcellulosephthalat und Rizinusöl als Weichmacher, versehen werden. Die Abfüllung kann ebenfalls anstelle von

Hartgelatinekapseln in entsprechende magensaftresistente Kapseln, bestehend aus einem Gemisch von Celluloseacetatphthalat (CAP) und Hydroxypropylethylcellulosephthalat (HPMCP), erfolgen.

5

#### Beispiel 3

Herstellung von magensaftresistenten Mikrotabletten in Kapseln, enthaltend 87,0 Monoethylfumarat Ca-Salz, 120 mg Dimethylfumarat, 5,0 mg Monoethylfumarat Mg-Salz und 3,0 mg Monoethylfumarat Zn-Salz, entsprechend insgesamt 164 mg Fumarsäure ("Forte"-Tabletten)

8,700 kg Monoethylfumarat Ca-Salz, 12,000 kg Dimethylfumarat, 0,500 kg Monoethylfumarat Mg-Salz, 0,30 kg Monoethylfumarat Zn-Salz werden zerkleinert, intensiv gemischt und mittels eines Siebs 800 unter entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen (Atemmaske, Handschuhe, Schutanzug, etc.) homogenisiert. Es wird ein Hilfsstoffgemisch folgender Zusammensetzung hergestellt: 18,00 kg Stärkederivat (STA-RX 1500), 0,30 kg Cellulose mikrokristallin (Acivel PH 101), 0,75 kg PVP (Kollidon 120), 4,00 kg Primogel, 0,25 kg Kieselsäure kolloidal (Aerosil). Das gesamte Pulvergemisch wird mit dem Wirkstoffgemisch versetzt und mittels eines Siebes 200 homogenisiert und mit einer 2%-igen wässrigen Lösung von Polyvinylpyrrolidon (Kollidon K25) auf übliche Weise zu einem Bindemittelgranulat verarbeitet und in trockenem Zustand mit der äußeren Phase gemischt. Diese besteht aus 0,50 kg Magnesiumstearat und 1,50 kg Talkum. Das Pulvergemisch wird anschließend auf übliche Weise zu gewölbten Mikrotabletten von 10,0 mg Bruttomasse und 2,0 mm Durchmesser gepräst. Anstelle dieser klassischen Tablettiermethode können auch andere Methoden zur Herstellung von Tabletten verwendet werden, wie Direkttablettierung sowie feste Dispersionen nach der Schmelzmethode und die Sprühtrocknungsmethode.

Der magensaftresistente Überzug kann in einem klassischen Dragierkessel aufgeleert oder aufgesprüht sowie in einem Wirbelschichtapparatur aufgebracht werden. Zum Errichten der Magensaftresistenz wird portionsweise eine Lösung von 2,250 kg Hydroxypropylmethylcellulosephthalat (HPMCP, Pharmacoat HP 50), in einem Gemisch folgender Lösungsmittel aufgelöst: Aceton 13,00 l, Ethanol 94 Gewichtsprozent denaturiert mit 2% Keton 13,50 l und Aqua demineralisata 2,50 l. Zu der fertigen Lösung wird als Weichmacher Rizinusöl 0,240 kg zugegeben und auf übliche Weise in Portionen auf die Tablettenkerne aufgetragen.

Filmcoat: Nach beendeter Trocknung wird anschließend in der gleichen Apparatur eine Suspension folgender Zusammensetzung als Filmcoat aufgetragen: Talk 0,340 kg, Titan (VI)-oxid Cronus RN 56 0,400 kg, Farblack L-Rotlack 86837 0,324 kg, Eudragit E 12,5% 4,800 kg und Polyethylenglycol 6000 pH 11 XI 0,120 kg in einem Lösungsmittelgemisch folgender Zusammensetzung: 2-Propanol 8,170 kg, Aqua demineralisata 0,200 kg und Glycerintriacetat (Triacetin) 0,600 kg.

Die magensaftresistenten Mikrotabletten werden anschließend in Hartgelantine-Steckkapseln zu 500,0 mg netto Gewicht eingefüllt und verschlossen.

60

#### Beispiel 4

Beispiel 4 zeigt den stimulierenden Einfluß von Fumarsäurederivaten auf die Enzymaktivität der Succinat-Dehydrogenase.

Die Succinat-Dehydrogenase ist Bestandteil der Mitochondrienmembran und katalysiert innerhalb des Citratzyklus die Dehydrierung von Bernstein zu Fumarsäure. Der

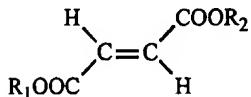
Wasserstoff wird über das Elektronentransfer-Flavoprotein an die Atmungskette weitergegeben. Somit kann über die Aktivität der Succinat-Dehydrogenase der Elektronenfluß der Elektronentransportkette beeinflußt werden. Letztere ist wiederum mit dem Vorgang der oxidativen Phosphorylierung verknüpft, dessen Störung als eine Ursache mitochondrialer Krankheiten angesehen wird. Eine Beeinflussung der Aktivität der Succinat-Dehydrogenase kann sich folglich auch auf die oxidative Phosphorylierung auswirken.

Die folgende Tabelle 1 zeigt eine Bewertung des stimulierenden Einflusses von Fumarsäurederivaten auf die Enzymaktivität der Succinat-Dehydrogenase.

Fumarate	Fibroblasten [0.75mVal/l]	15
Dimethylfumarat	stark (838%)	
Calcium-Monoethylfumarat	mittel	
Magnesium-Monoethylfumarat	schwach	
Zink-Monoethylfumarat	stark (107%)	10
Monoethylfumarat	schwach	20

## Patentansprüche

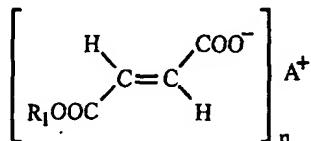
1. Verwendung einzelner oder einer Mischung von Fumarsäurederivaten zur Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung zur Behandlung mitochondrialer Erkrankungen. 25
2. Verwendung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei dem oder den Fumarsäurederivaten um solche, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Fumarsäuredialkylestern und Fumarsäuremonoalkylestern in Form der freien Säure oder eines Salzes davon handelt. 30
3. Verwendung gemäß Anspruch 2, bei der der Fumarsäuredialkylester der Formel 35



entspricht, worin  $\text{R}_1$  und  $\text{R}_2$ , die jeweils gleich oder verschieden sein können, unabhängig voneinander einen linearen, verzweigten, cyclischen, gesättigten oder ungesättigten  $\text{C}_{1-24}$ -Alkylrest oder einen  $\text{C}_{5-20}$  Arylrest 45 bedeuten und diese Reste gegebenenfalls mit Halogen (F, Cl, Br, I), Hydroxy,  $\text{C}_{1-4}$ -Alkoxy, Nitro oder Cyano substituiert sind.

4. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 2 und 3, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei den Resten  $\text{R}_1$  50 und  $\text{R}_2$  um Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sec-Butyl, t-Butyl, Pentyl, Cyclopentyl, 2-Ethylhexyl, Hexyl, Cyclohexyl, Heptyl, Cycloheptyl, Octyl, Vinyl, Allyl, 2-Hydroxyethyl, 2- und/oder 3-Hydroxypropyl, 2-Methoxyethyl, Methoxymethyl oder 2- oder 3-Methoxypropyl handelt.

5. Verwendung gemäß Anspruch 2, bei der der Fumarsäuremonoalkylester der Formel



entspricht, worin

- $\text{R}_1$  die in den Ansprüchen 3 oder 4 gegebene Bedeutung hat,

– A Wasserstoff, oder ein Alkali- oder Erdalkalimetallkation oder ein physiologisch verträgliches Übergangsmetallkation, vorzugsweise ausgewählt unter  $\text{Li}^+$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{2+}$ ,  $\text{Mn}^{2+}$ , ist und

– n gleich 1 oder 2 ist und der Valenz von A entspricht.

6. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass eine Dosisseinheit der pharmazeutischen Zubereitung eine 1–500 mg, vorzugsweise 10–300 mg und am meisten bevorzugt 10–200 mg Fumarsäure entsprechende Menge an Fumarsäurederivate(n) enthält.

7. Verwendung gemäß einem der vorstehenden Ansprüche zur Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung zur oralen, parenteralen, rektalen, transdermalen oder ophthalmalen Verabreichung, vorzugsweise zur oralen Verabreichung.

8. Verwendung gemäß Anspruch 7, bei der die pharmazeutische Zubereitung zur oralen Verabreichung in Form von Unit-Dose-Tabletten, gegebenenfalls verkapselten oder in Sackets abgefüllten Mikrotabletten (Mikropellets) bzw. Granulat, Kapseln oder Trinklösungen vorliegt.

9. Verwendung gemäß Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass die festen Dosisformen mit einem magensaftresistenten Überzug versehen sind.

10. Verwendung gemäß einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei dem Fumarsäurederivat um eines oder mehrere, ausgewählt aus der Gruppe, umfassend Fumarsäuredimethylester, Fumarsäurediethylester, Fumarsäuremethylethylester, Methylhydrogenfumarat, Ethylhydrogenfumarat, Calciummethylfumarat, Calciumethylfumarat, Magnesiummethylfumarat, Magnesiummethylfumarat, Zinkmethylfumarat, Zinkethylfumarat, Eisenmethylfumarat und/oder Eisenethylfumarat, handelt.

11. Verwendung gemäß Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass die erhaltenen Dosisseinheiten der pharmazeutischen Zubereitung einzeln oder im Gemisch bevorzugt enthalten:

10–500 mg Dialkylfumarat, insbesondere Dimethylfumarat und/oder Diethylfumarat,

10–500 mg Calciumalkylfumarat, insbesondere Calciummethylfumarat und/oder Calciumethylfumarat,

0–250 mg Zinkalkylfumarat, insbesondere Zinkmethylfumarat und/oder Zinkethylfumarat,

0–250 mg Alkylhydrogenfumarat, insbesondere Methylhydrogenfumarat und/oder Ethylhydrogenfumarat und

0–250 mg Magnesiumalkylfumarat, insbesondere Magnesiummethylfumarat und/oder Magnesiummethylfumarat

wobei die Summe der genannten Mengen einem Äquivalent von 500 mg, vorzugsweise 300 mg und am meisten bevorzugt 200 mg Fumarsäure entspricht.

12. Verwendung nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei den mitochondrialen Krankheiten um das Parkinson-Syndrom, die Alzheimer-Krankheit, die Chorea-Huntington-Krankheit, Retinopathia pigmentosa oder mitochondriale Enzephalomyopathie handelt.

**- Leerseite -**

# **ABSTRACT FOR DE 10000577 A1**

DIALOG(R) File 351:Derwent WPI  
(c) 2008 The Thomson Corporation. All rts. reserv.

0010894028

WPI ACC NO: 2001-514421/

XRAM Acc No: C2001-153693

Treating mitochondrial diseases, e.g. Parkinson's or Alzheimer's disease or retinitis pigmentosa, using fumaric acid derivative, e.g. mono- or dialkyl fumarate, having succinate dehydrogenase stimulating activity

Patent Assignee: FUMAPHARM AG (FUMA-N); JOSHI R K (JOSH-I); STREBEL H (STRE-I)

Inventor: JOSHI K R; JOSHI R K; STREBEL H; STREBEL H P; JOSHI R

23 patents, 93 countries

**Patent Family**

Patent				Application			
Number	Kind	Date	Number	Kind	Date	Update	
WO 2001051047	A1	20010719	WO 2000EP12504	A	20001211	200156	B
DE 10000577	A1	20010726	DE 10000577	A	20000110	200156	E
AU 200131566	A	20010724	AU 200131566	A	20001211	200166	E
EP 1248606	A1	20021016	EP 2000991160	A	20001211	200276	E
			WO 2000EP12504	A	20001211		
CZ 200201522	A3	20021016	WO 2000EP12504	A	20001211	200279	E
			CZ 20021522	A	20001211		
SK 200200652	A3	20021106	WO 2000EP12504	A	20001211	200281	E
			SK 2002652	A	20001211		
US 20030013761	A1	20030116	WO 2000EP12504	A	20001211	200308	E
			US 2002148858	A	20020528		
BR 200016935	A	20030401	BR 200016935	A	20001211	200327	E
			WO 2000EP12504	A	20001211		
HU 200204182	A2	20030428	WO 2000EP12504	A	20001211	200337	E
			HU 20024182	A	20001211		
CN 1433303	A	20030730	CN 2000818784	A	20001211	200365	E
JP 2003529556	W	20031007	WO 2000EP12504	A	20001211	200370	E
			JP 2001551471	A	20001211		
MX 2002006695	A1	20021101	WO 2000EP12504	A	20001211	200376	E
			MX 20026695	A	20020705		
RU 2218918	C1	20031220	WO 2000EP12504	A	20001211	200413	E
			RU 2002121493	A	20001211		
ZA 200205481	A	20040128	ZA 20025481	A	20020709	200420	E
NZ 518781	A	20040430	NZ 518781	A	20001211	200431	E
			WO 2000EP12504	A	20001211		
AU 772409	B2	20040429	AU 200131566	A	20001211	200457	E
US 6858750	B2	20050222	WO 2000EP12504	A	20001211	200515	E
			US 2002148858	A	20020528		
NO 200202175	A	20020507	WO 2000EP12504	A	20001211	200557	E
			NO 20022175	A	20020507		
IN 200200543	P2	20050923	WO 2000EP12504	A	20001211	200623	E
			IN 2002KN543	A	20020426		
EP 1248606	B1	20060614	EP 2000991160	A	20001211	200643	E
			WO 2000EP12504	A	20001211		
MX 234157	B	20060203	WO 2000EP12504	A	20001211	200649	E
			MX 20026695	A	20020705		
DE 50013000	G	20060727	DE 50013000	A	20001211	200650	E
			EP 2000991160	A	20001211		
			WO 2000EP12504	A	20001211		
ES 2265367	T3	20070216	EP 2000991160	A	20001211	200715	E

Priority Applications (no., kind, date): DE 10000577 A 20000110

**Patent Details**

Number	Kind	Lan	Pg	Dwg	Filing Notes
WO 2001051047	A1	DE	23	0	
National Designated States,Original: AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY BZ CA CH CN CR CU CZ DK DM DZ EE ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG KP KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MA MD MG MK MN MW MX MZ NO NZ PL PT RO RU SD SE SG SI SK SL TJ TM TR TT TZ UA UG US UZ VN YU ZA ZW					
Regional Designated States,Original: AT BE CH CY DE DK EA ES FI FR GB GH GM GR IE IT KE LS LU MC MW MZ NL OA PT SD SE SL SZ TR TZ UG ZW					
AU 200131566	A	EN			Based on OPI patent WO 2001051047
EP 1248606	A1	DE			PCT Application WO 2000EP12504
					Based on OPI patent WO 2001051047
Regional Designated States,Original: AL AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LT LU LV MC MK NL PT RO SE SI TR					
CZ 200201522	A3	CS			PCT Application WO 2000EP12504
					Based on OPI patent WO 2001051047
SK 200200652	A3	SK			PCT Application WO 2000EP12504
					Based on OPI patent WO 2001051047
US 20030013761	A1	EN			PCT Application WO 2000EP12504
BR 200016935	A	PT			PCT Application WO 2000EP12504
					Based on OPI patent WO 2001051047
HU 200204182	A2	HU			PCT Application WO 2000EP12504
					Based on OPI patent WO 2001051047
JP 2003529556	W	JA	22		PCT Application WO 2000EP12504
					Based on OPI patent WO 2001051047
MX 2002006695	A1	ES			PCT Application WO 2000EP12504
					Based on OPI patent WO 2001051047
RU 2218918	C1	RU			PCT Application WO 2000EP12504
					Based on OPI patent WO 2001051047
ZA 200205481	A	EN	24		
NZ 518781	A	EN			PCT Application WO 2000EP12504
					Based on OPI patent WO 2001051047
AU 772409	B2	EN			Previously issued patent AU 200131566
US 6858750	B2	EN			Based on OPI patent WO 2001051047
					PCT Application WO 2000EP12504
					Based on OPI patent WO 2001051047
NO 200202175	A	NO			PCT Application WO 2000EP12504
IN 200200543	P2	EN			PCT Application WO 2000EP12504
EP 1248606	B1	DE			PCT Application WO 2000EP12504
					Based on OPI patent WO 2001051047
Regional Designated States,Original: AL AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LT LU LV MC MK NL PT RO SE SI TR					
MX 234157	B	ES			PCT Application WO 2000EP12504
					Based on OPI patent WO 2001051047
DE 50013000	G	DE			Application EP 2000991160
					PCT Application WO 2000EP12504
					Based on OPI patent EP 1248606
					Based on OPI patent WO 2001051047
ES 2265367	T3	ES			Application EP 2000991160
					Based on OPI patent EP 1248606

**Alerting Abstract WO A1**

NOVELTY - The use of fumaric acid derivatives (I) (including their mixtures) is claimed for the production of a pharmaceutical composition for

the treatment of mitochondrial diseases.

ACTIVITY - Antiparkinsonian; neuroprotective; nootropic; ophthalmological; antiinflammatory; cerebroprotective.

MECHANISM OF ACTION - Succinate dehydrogenase (SDH) stimulant.

SDH is a component of mitochondrial membranes, which catalyzes the conversion of succinic acid into fumaric acid (as part of the citrate cycle) and is associated with oxidative phosphorylation, deficiency of which causes mitochondrial diseases. In tests in fibroblasts, dimethyl fumarate (Ia) at 0.75 m equivalents/l increased SDH activity 838%.

USE - (I) is especially used for treating Parkinson's disease, Alzheimer's disease, Huntington's chorea, retinitis pigmentosa or mitochondrial encephalomyopathy (all claimed).

ADVANTAGE - (I) are effective against mitochondrial diseases (including conditions not previously treatable with drugs) without causing significant side-effects. Combination therapy is unnecessary.

#### Technology Focus

PHARMACEUTICALS - Preferred Components: (I) are dialkyl fumarates or monoalkyl fumarates (as the free acids or salts), especially of formula (I') or (I'').

<http://imagesrv.dialog.com/imanager/getimage?ref=I2fff5b4053d311da963b00008361346f&f=351&type=PNG>

R1, R2= 1-24C linear, branched or cyclic,  
saturated or unsaturated alkyl or  
5-20C aryl (all optionally  
substituted by halo, OH, 1-4C  
alkoxy, NO<sub>2</sub> or CN), especially 1-3C  
alkyl, 4-8C n-alkyl, sec. or tert.  
butyl, 5-7C cycloalkyl, vinyl,  
allyl, 2-hydroxyethyl, 2- or  
3-hydroxypropyl, 2-methoxyethyl, 2-  
or 3-hydroxypropyl or methoxymethyl;

A= H, alkali(ne earth) metal cation or  
transition metal cation, especially  
Li<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Mg<sup>2+</sup>, Ca<sup>2+</sup>, Zn<sup>2+</sup>, Fe<sup>2+</sup>  
or Mn<sup>2+</sup>;

n= 1- or 2 (i.e. the valency of A).

#### Original Publication Data by Authority

##### Original Abstracts:

Die Erfindung betrifft die Verwendung einzelner Fumarsaurederivate oder deren Mischungen zur Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung zur Behandlung mitochondrialer Erkrankungen, insbesondere zur Behandlung des Parkinson-Syndroms, der Alzheimer-Krankheit, der Chorea-Huntington-Krankheit, der Retinopathia pigmentosa und der mitochondrialen Enzephalomyopathie. Vorzugsweise handelt es sich bei dem oder den Fumarsaurederivaten um solche, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Fumarsauredialkylestern und Fumarsauremonoalkylestern in Form der freien Säure oder eines Salzes davon.

The invention relates to the use of single fumaric acid derivatives, or

mixtures thereof for producing a pharmaceutical preparation used to treat mitochondrial diseases, in particular to treat Parkinson's disease, Alzheimer's disease, Huntington's chorea, pigmental retinopathy and mitochondrial encephalomyopathy. The fumaric acid derivative or derivatives are selected from the group consisting of fumaric acid dialkyl esters and fumaric acid monoalkyl esters and take the form of free acids or a salt thereof.

The present invention relates to the use of individual fumaric acid derivatives or mixtures thereof for preparing a pharmaceutical composition for treating mitochondrial diseases, especially for treating Parkinson's syndrome, Alzheimer's disease, Chorea Huntington disease, retinopathia pigmentosa and mitochondrial encephalomyopathy. Preferably, the fumaric acid derivative(s) is/are those selected from the group consisting of fumaric acid dialkyl esters or fumaric acid monoalkyl esters in the form of the free acid or a salt thereof.

The present invention relates to the use of individual fumaric acid derivatives or mixtures thereof for preparing a pharmaceutical composition for treating mitochondrial diseases, especially for treating Parkinson's syndrome, Alzheimer's disease, Chorea Huntington disease, retinopathia pigmentosa and mitochondrial encephalomyopathy. Preferably, the fumaric acid derivative(s) is/are those selected from the group consisting of fumaric acid dialkyl esters or fumaric acid monoalkyl esters in the form of the free acid or a salt thereof.

Die Erfindung betrifft die Verwendung einzelner Fumarsaurederivate oder deren Mischungen zur Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung zur Behandlung mitochondrialer Erkrankungen, insbesondere zur Behandlung der Parkinson-Syndrome, der Alzheimer-Krankheit, der Chorea-Huntington-Krankheit, der Retinopathia pigmentosa und der mitochondrialen Enzephalomyopathie. Vorzugsweise handelt es sich bei dem oder den Fumarsaurederivaten um solche, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Fumarsauredialkylestern und Fumarsauremonoalkylestern in Form der freien Saure oder eines Salzes davon.

The invention relates to the use of single fumaric acid derivatives, or mixtures thereof for producing a pharmaceutical preparation used to treat mitochondrial diseases, in particular to treat Parkinson's disease, Alzheimer's disease, Huntington's chorea, pigmental retinopathy and mitochondrial encephalomyopathy. The fumaric acid derivative or derivatives are selected from the group consisting of fumaric acid dialkyl esters and fumaric acid monoalkyl esters and take the form of free acids or a salt thereof.

Utilisation de derives individuels d'acide fumrique ou de leurs melanges pour produire une preparation pharmaceutique destinee a traiter les maladies mitochondrielles, en particulier la maladie de Parkinson, la maladie d'Alzheimer, la choree de Huntington, la retinopathie pigmentaire et l'encephalomyopathie mitochondriale. Le ou les derives d'acide fumrique utilises sont de preference choisis dans le groupe constitue des dialkylesters d'acide fumrique et des monoalkylesters d'acide fumrique sous forme de l'acide libre ou d'un sel dudit acide. Basic Derwent Week: 200156